

Evaluasi Reaksi Obat Merugikan pada Pasien Kemoterapi Kanker Payudara di Salah Satu Rumah Sakit di Bandung

(Evaluation of Adverse Effects in Patient with Breast Cancer Chemotherapy at A Hospital in Bandung)

ELIN YULINAH SUKANDAR, SRI HARTINI, PUTRI RIZKITA*

**Kelompok Keilmuan Farmakologi Farmasi Klinik, Sekolah Farmasi ITB
Jl. Ganesa 10 Bandung 40132.**

Diterima 27 Mei 2013, Disetujui 9 Mei 2014

Abstrak: Salah satu pengobatan kanker payudara adalah dengan kemoterapi, namun penggunaan agen kemoterapi kanker sangat berhubungan dengan beberapa reaksi obat merugikan (ROM). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi ROM yang terjadi pada pasien kanker payudara yang sedang menjalani siklus kemoterapinya. Evaluasi meliputi pengkajian ROM yang terjadi dikaitkan dengan regimen kemoterapi yang digunakan dan dosis pemberiannya kemudian dilakukan penilaian hubungan kausalitas serta penilaian ketercegahan ROM. Penelitian ini dilakukan secara konkuren dengan mewawancarai pasien yang mendapat regimen kemoterapi kanker payudara serta mengkaji rekam medik pasien dan catatan perawat selama periode Desember 2012 – Maret 2013. Secara klinis, regimen kemoterapi FAC memberikan jumlah ROM lebih banyak dibandingkan regimen kemoterapi lain. ROM yang paling banyak terjadi adalah alopecia sebesar 81%. Dosis berlebih tidak mempengaruhi terjadinya ROM lain yang bersifat akut. Hubungan kausalitas berdasarkan skala probabilitas Naranjo dan kriteria WHO adalah ‘dapat mungkin’ sebesar 97,3% dan 99,2%. Berdasarkan kriteria Schumock-Thornton hanya mual dan muntah yang pasti dapat dicegah.

Kata kunci: kanker payudara, kemoterapi, evaluasi ROM.

Abstract: Chemotherapy is one of the breast cancer treatments. However, there are several adverse effects with mild to high severity related to this treatment. This study was made to evaluate adverse effects which occurred in breast cancer patients who are still in their chemotherapy cycle. The evaluation consists of assessment of adverse effects associated with chemotherapy regimens and its dosage, causality assessment, and preventability assessment. This study was done from December 2012 until March 2013 concurrently. The data was collected directly from the patients by doing the interview. The data was also collected from the patient’s medical record and nurse’s daily documentation. Clinically, FAC caused more adverse effects than other chemotherapy regimens. However, in the 6% of excess dosage, there were no different acute adverse effects. The most occurred adverse effect was alopecia with 81% percentage. Causality assessment with probability scale Naranjo and WHO criteria showed that 97.3% and 99.2% were ‘probable’. The preventability assessment which based on Thornton-Schumock criteria showed that only nausea and vomit which were ‘definitely preventable’.

Keywords: breast cancer, chemotherapy, adverse effects evaluation.

PENDAHULUAN

REAKSI obat merugikan (ROM) dapat membatasi potensi terapi suatu obat. Menurut WHO, ROM didefinisikan sebagai setiap respon terhadap suatu

obat yang berbahaya dan tidak dimaksudkan, serta terjadi pada dosis biasa yang digunakan pada manusia untuk profilaksis, diagnosis, terapi penyakit, atau untuk memodifikasi fungsi fisiologis. ROM dapat terjadi setiap waktu obat digunakan dan dapat menjadi penyebab kesakitan dan kematian yang signifikan. Hal ini merupakan suatu tantangan besar bagi semua profesional kesehatan untuk menyempurnakan

* Penulis korespondensi, Hp. 08156069270
e-mail: putririzkita@s.itb.ac.id

perawatan kesehatan dan berusaha mengurangi resiko yang mungkin terjadi selama penggunaan obat⁽¹⁾.

Penggunaan obat – obat kemoterapi kanker sangat berhubungan dengan beberapa ROM mulai dari emesis ringan hingga myelosupresi yang fatal⁽²⁾. Agen kemoterapi yang bersifat sistemik, dapat menimbulkan kerusakan organ secara akut maupun kronis. ROM yang sering terjadi pada penggunaan kemoterapi diantaranya alopesia, mual dan muntah, myelosupresi, sistitis hemoragis, mukositis, gangguan fungsi ginjal, toksisitas kardiak, reaksi hipersensitivitas, gangguan keseimbangan elektrolit, dan trombosis vena⁽³⁾. Namun, pada umumnya pasien kanker akan mengalami mual dan muntah baik yang disebabkan oleh penyakit kanker itu sendiri atau karena terapi obatnya.

Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar Depkes tahun 2007, kanker merupakan penyebab kematian nomor 7 (5,7%) di Indonesia setelah stroke, TB, hipertensi, cedera, perinatal, dan diabetes mellitus dengan kanker payudara menempati urutan pertama pada pasien rawat inap di seluruh rumah sakit di Indonesia (16,85%). Kanker payudara merupakan suatu keganasan atau pertumbuhan sel yang tidak terkendali yang terjadi pada jaringan di payudara. Obat – obat yang termasuk ke dalam regimen kemoterapi kanker payudara pun sangat berhubungan dengan berbagai reaksi obat merugikan (ROM).

Oleh karena itu, evaluasi ROM pada penggunaan kemoterapi perlu untuk dilakukan. Dalam penelitian ini akan dikaji mengenai ROM apa saja yang terjadi pada pasien dikaitkan dengan regimen kemoterapi kanker payudara dan dosis yang digunakan. Kemudian akan dilakukan penilaian hubungan kausalitas ROM tersebut dengan menggunakan skala probabilitas Naranjo dan kriteria WHO serta mengkaji ketercegahan ROM tersebut menggunakan kriteria Schumock-Thornton. Selain itu, potensi peningkatan efek samping yang diduga akibat regimen kemoterapi kanker payudara juga diamati.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Penelitian ini merupakan jenis penelitian yang bersifat konkuren dengan kriteria inklusi subjek pada penelitian ini adalah wanita dewasa yang didiagnosa menderita kanker payudara dan sedang menjalani kemoterapi di salah satu rumah sakit di Bandung dalam periode Desember 2012 – Maret 2013.

METODE. Evaluasi ROM meliputi penentuan ketepatan dosis, penilaian hubungan kausalitas antara ROM dan agen kemoterapi dengan menggunakan Algoritme Naranjo dan kriteria WHO, serta penilaian ketercegahan ROM dengan menggunakan kriteria Shumock-Thornton.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis Kuantitatif Pasien. Analisis Demografi Pasien. Penelitian ini melibatkan 73 pasien wanita dewasa yang didiagnosis menderita kanker payudara dan sedang menjalankan kemoterapi serta telah melalui kemoterapi pertama. Berdasarkan hasil penelitian (Tabel 1), terlihat bahwa persentase tertinggi pasien wanita penderita kanker payudara berasal dari kelompok usia 40-49 tahun yaitu sebesar 38,4% dan terendah berasal dari kelompok lanjut usia yaitu 71 tahun yaitu sebesar 2,7% dengan rata-rata usia pasien adalah 48 tahun. Usia sendiri merupakan suatu faktor yang dapat meningkatkan resiko terjadinya kanker payudara jika seorang wanita memiliki faktor resiko yang lain seperti riwayat keluarga yang kuat, penggunaan kontrasepsi oral atau injeksi, serta usia reproduksi yang panjang⁽⁴⁾.

Selain usia, ditemukan pula beberapa faktor resiko lain yang menyertai dan diduga menyebabkan

Tabel 1. Distribusi Usia Pasien Kemoterapi

Usia (tahun)	Σ	%
23-27	3	4,1
31-39	12	16,4
40-49	28	38,4
50-59	20	27,4
60-65	8	11
71	2	2,7
Total	73	100
Rata-rata	48	

Keterangan :

Σ = Jumlah pasien kemoterapi, % = persentase jumlah pasien kemoterapi dari seluruh pasien kemoterapi yang diwawancarai.

terjadinya kanker payudara pada pasien. Sebanyak 14 pasien tercatat menggunakan kontrasepsi oral dan atau injeksi. Dari semua kelompok usia di atas, rata-rata durasi penggunaan kontrasepsi tersebut oleh pasien adalah selama 6 tahun. Sedangkan untuk usia reproduksi yang panjang, dapat dilihat dari usia menstruasi pertama, menopause lambat, dan riwayat kehamilan. Dua pasien mengalami menopause pada usia 64 dan 70 tahun. Satu pasien lainnya mengalami menopause pada usia 57 tahun dan juga mengalami menstruasi pertama pada usia 10 tahun. Untuk riwayat kehamilan, dua pasien tidak memiliki anak hingga usia 50 dan 60 tahun serta satu pasien mengalami hamil pertama pada usia 38 tahun. Beberapa faktor resiko tersebut berkaitan dengan paparan hormon estrogen dan progestin yang dapat meningkatkan sensitivitas

reseptor kedua hormon tersebut pada jaringan payudara sehingga mempengaruhi pertumbuhan jaringan tersebut⁽⁵⁾.

Diagnosis Pasien. Sebesar 90% pasien didiagnosis menderita kanker payudara jenis *invasive ductal carcinoma mammae* (IDCM) dengan diagnosis untuk IDCM stadium III menempati jumlah tertinggi yaitu 43,8 % dan 41,1 % untuk stadium II. Semua jenis diagnosis kanker payudara bersifat invasif kecuali *papillary carcinoma mammae* dan *paget disease* (Tabel 2). Berdasarkan literatur, diagnosis IDCM memang jenis kanker payudara yang paling banyak terjadi⁽⁵⁾.

Penggunaan Kemoterapi. Pada Gambar 1 terlihat, selama periode penelitian, sebanyak 63 pasien sedang menjalankan kemoterapi dengan regimen FAC (5-fluorourasil, doksorubisin, siklofosamid) enam pasien dengan regimen CMF (siklofosamid,

metotreksat, 5-fluorourasil) dua pasien sedang menjalankan kemoterapi dengan trastuzumab dan satu pasien masing-masing dengan regimen AT (doksorubisin, paklitaksel) dan FEC (5-fluorourasil, epirubisin, siklofosamid). Banyaknya penggunaan regimen FAC berhubungan dengan stadium kanker payudara pasien yang membutuhkan kemoterapi. Lini pertama regimen kemoterapi kanker payudara yang diberikan di rumah sakit ini adalah FAC.

Sebanyak 43 pasien menggunakan regimen kemoterapi FAC sebagai *neoadjuvan*. Sedangkan, penggunaan kemoterapi *neoadjuvan* dengan regimen lain hanya satu pasien dengan regimen CMF dan satu pasien dengan regimen AT. Pada umumnya pasien datang ke rumah sakit dengan kanker payudara yang sudah mencapai stadium II atau III yaitu kanker payudara yang memiliki ukuran 2 cm hingga lebih dari 5 cm. Oleh karena itu, penanganan utama yang dipilih adalah memperkecil ukuran kanker tersebut terlebih dahulu kemudian dilakukan operasi pengangkatan atau mastektomi yang disebut dengan metode kemoterapi *neoadjuvan*. Jumlah pasien yang menerima regimen kemoterapi FAC setelah dilakukan mastektomi atau yang disebut sebagai *adjuvan* pun memiliki jumlah tertinggi dibandingkan regimen lainnya.

Berdasarkan suatu penelitian, kemoterapi *adjuvan* dengan regimen yang terdiri dari doksorubisin dikombinasikan dengan 5-fluorourasil dan siklofosamid (FAC) lebih unggul dibandingkan metotreksat dikombinasikan dengan 5-fluorourasil dan siklofosamid (CMF)⁽⁶⁾. Hal tersebut memungkinkan tingginya penggunaan regimen kemoterapi FAC. Sedangkan pada satu pasien diberikan regimen kemoterapi FEC sebagai *adjuvan*. Berdasarkan rekam medik, pemberian FEC dilakukan untuk meminimalisasi efek samping terhadap jantung karena pasien memiliki penyakit jantung. Epirubisin sendiri memiliki toksisitas terhadap jantung, tetapi jika epirubisin dikombinasikan dengan siklofosamid, tidak terjadi peningkatan toksisitas terhadap jantung seperti pada kombinasi doksorubisin dengan siklofosamid⁽⁷⁾.

Dua pasien dengan HER2 positif menerima kemoterapi *neoadjuvan* dengan regimen FAC kemudian dilakukan mastektomi dan dilanjutkan dengan terapi *adjuvan* menggunakan trastuzumab (antibodi monoklonal) sebagai agen tunggal. Trastuzumab memperpanjang kelangsungan hidup pasien kanker payudara yang telah bermetastasis dan disertai dengan HER2 positif jika dikombinasikan dengan kemoterapi dan juga menunjukkan perbaikan yang berarti saat diberikan sebagai terapi adjuvant dalam kombinasi maupun mengikuti kemoterapi⁽⁸⁾.

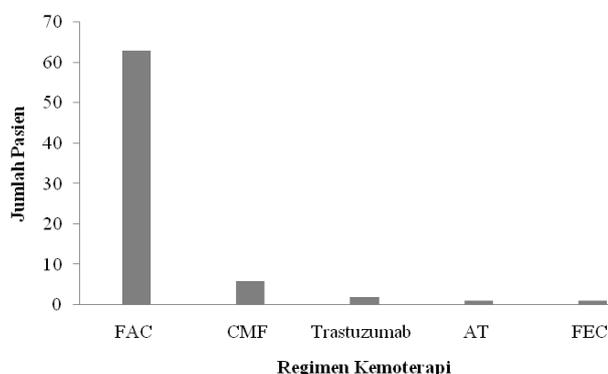
Analisis Kualitatif. Dosis Kemoterapi. Dosis kemoterapi yang diberikan didasarkan pada luas

Tabel 2. Jenis diagnosis kanker payudara pasien kemoterapi.

Diagnosis pasien	Σ	%
<i>Invasive ductal carcinoma mammae</i> stadium I	1	1,4
<i>Invasive ductal carcinoma mammae</i> stadium II	30	41,1
<i>Invasive ductal carcinoma mammae</i> stadium III	32	43,8
<i>Invasive lobular carcinoma mammae</i> stadium II	2	2,7
<i>Invasive ductal carcinoma mammae</i> stadium II + <i>paget disease</i>	1	1,4
<i>Medullary carcinoma mammae</i>	1	1,4
<i>Papillary carcinoma mammae</i>	1	1,4
Jenis kanker payudara tidak diketahui	5	6,8
Total	73	100

Keterangan:

Σ = Jumlah pasien, % = persentase jumlah pasien dari seluruh pasien yang diwawancarai.



Gambar 1. Regimen kemoterapi yang digunakan.

Keterangan:

FAC: 5-Fluorourasil-doksorubisin-siklofosamid; FEC: 5-fluorourasil-epirubisin-siklofosamid, CMF: siklofosamid-metotreksat-5-fluorourasil, AT: doksorubisin-paklitaksel.

permukaan pasien yang dihitung dengan formula Mosteller yaitu:

$$\text{Luas permukaan tubuh (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{berat badan (kg)} \times \text{tinggi badan (cm)}}{3600}}$$

Pembulatan dosis yang dianjurkan adalah $\pm 5\%$ dari dosis hasil perhitungan karena berdasarkan suatu penelitian terhadap regimen kemoterapi FEC, rentang tersebut tidak berbeda bermakna dalam munculnya toksisitas akut kemoterapi⁽⁹⁾.

Berdasarkan perhitungan dosis yang digunakan dan luas permukaan tubuh kemudian dibandingkan dengan dosis seharusnya (Tabel 3), didapatkan bahwa 92% pasien dengan regimen FAC dan kedua pasien dengan terapi trastuzumab menerima dosis yang masih dalam rentang pembulatan $\pm 5\%$ atau dapat dikatakan tepat. Sedangkan untuk regimen lainnya, seperti CMF ditemukan 67% dosis pemberian kurang dan 33% lebih, pada kemoterapi AT dosis pemberian kurang, dan FEC dosis pemberian lebih.

Berdasarkan penelitian ini, tidak ditemukan perbedaan yang berarti dari reaksi obat merugikan antara dosis yang tepat, kurang maupun lebih. Reaksi seperti mual, muntah, alopecia, perubahan warna kuku, stomatitis, diare atau konstipasi merupakan

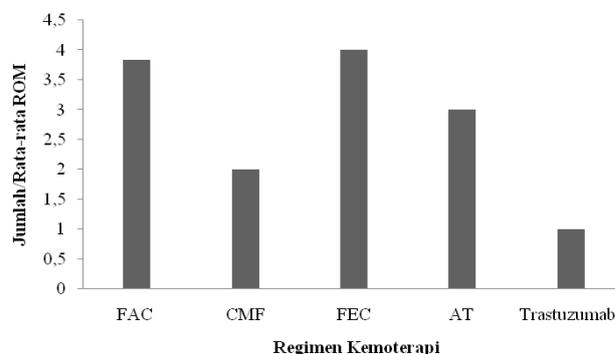
reaksi yang menyertai pada rentang dosis terapi. Kenaikan trombosit pun terjadi pada rentang dosis tersebut. Sedangkan pada dosis pemberian lebih, berdasarkan hasil wawancara dan rekam medik pun tidak ditemukan toksisitas akut yang berbeda.

ROM Kemoterapi Kanker Payudara. Pada umumnya, ROM yang dirasakan pasien kemoterapi tidak hanya satu melainkan beberapa ROM sekaligus (Tabel 4). Pada penelitian ini, ROM yang ditanyakan pada saat wawancara adalah ROM yang dapat dirasakan oleh pasien secara fisik meliputi mual dan atau muntah, perubahan urin menjadi merah, alopecia, perubahan warna kuku menjadi hitam, stomatitis serta gangguan pencernaan seperti diare dan konstipasi. Respon setiap pasien terhadap pemberian kemoterapi berbeda. Namun, ROM berupa kerontokan merupakan reaksi yang paling banyak dirasakan pasien dengan persentase sebesar 81%.

ROM yang dirasakan pasien pada umumnya lebih dari satu. Berdasarkan penelitian ini didapatkan data jumlah ROM yang dirasakan pasien setelah menerima regimen kemoterapi (Gambar 2). Karena regimen FAC dan CMF digunakan oleh lebih dari satu pasien maka jumlah ROM yang dibandingkan adalah rata-ratanya. Berdasarkan Gambar 2, terlihat bahwa jumlah

Tabel 3. Dosis Pemberian Regimen Kemoterapi.

Regimen kemoterapi	Dosis pemberian		
	Tepat ($\pm 5\%$)	Kurang	Lebih
FAC (n=63)	92% (58/63)	6% (4/63)	2% (1/63)
CMF (n=6)	-	67% (4/6)	33% (2/6)
AT (n=1)	-	100% (1/1)	-
FEC (n=1)	-	-	100% (1/1)
Trastuzumab (n=2)	100% (2/2)	-	-
Total (%)	82% (60/73)	12% (9/73)	6% (4/73)



Gambar 2. Jumlah/ rata-rata ROM tiap regimen kemoterapi .

Tabel 4. ROM yang dirasakan pasien kemoterapi.

ROM	Jumlah pasien					
	FAC (n:63)	CMF (n:6)	Trastuzumab (n:2)	AT (n:1)	FEC (n:1)	Total (%)
Mual	32	1	1	1	1	49%
Mual dan muntah	29	3	-	-	-	44%
Alopecia	53	4	-	1	1	81%
Urin merah	22	1	-	-	-	32%
Perubahan warna kuku	39	1	-	-	1	56%
Stomatitis	44	1	-	-	1	63%
Diare	10	1	-	-	-	15%
Konstipasi	12	-	-	-	-	16%

efek samping pada pasien yang menerima regimen kemoterapi yang mengandung golongan antrasiklin seperti epirubisin dan doksorubisin terutama FAC memberikan jumlah ROM lebih banyak dibandingkan regimen kemoterapi lain. Sebagai agen tunggal, doksorubisin dan epirubisin memang berpotensi menimbulkan lebih banyak ROM dibandingkan agen yang lain seperti terjadinya perubahan warna kuku dan kemerahan urin. Siklofosfamid sebagai agen tunggal juga dapat menimbulkan perubahan warna kuku. Oleh karena itu, kombinasinya dengan siklofosfamid dapat meningkatkan potensi bertambahnya ROM yang dirasakan pasien.

Mual dan/atau Muntah. Reaksi mual dan muntah setelah pemberian kemoterapi merupakan salah satu reaksi yang paling banyak dialami pasien. Mekanisme yang dianggap paling berperan menyebabkan mual muntah akibat kemoterapi adalah berbagai reseptor termasuk 5-hidroksitriptamin (5-HT₃), neurokinin-1 dan kolesistokinin-1. Agen-agen antikanker dapat menstimulasi pengeluaran mediator-mediator seperti 5-hidroksitriptamin, substansi-P dan kolesistokinin sehingga terjadi ikatan dengan reseptornya. Adanya ikatan tersebut menyebabkan adanya stimulus yang dikirimkan menuju otak posterior dimana terdapat medula yang berperan dalam mengkoordinasikan refleksi emetik. Oleh karena itu, reseptor serotonin terutama 5-HT₃ memiliki peran penting dalam mual muntah akut yang disebabkan kemoterapi.

Berdasarkan mekanisme tersebut, sebagai upaya pencegahan atau meminimalisasi reaksi yang terjadi, pasien harus diberikan antiemetik yang memiliki mekanisme kerja terhadap neurotransmitter seperti dopamine atau serotonin. Antiemetik golongan antagonis reseptor 5-HT₃ dianggap sebagai antiemetik paling efektif dalam pencegahan mual muntah akibat kemoterapi dengan potensi emetik sedang hingga tinggi seperti agen antikanker yang terdapat dalam regimen kemoterapi kanker payudara. Kombinasi dengan kortikosteroid terutama deksametason atau metilprednisolon dapat meningkatkan efek antiemetik. Begitu pula di rumah sakit ini, pasien mendapat premedikasi dan postmedikasi berupa ondansetron 4 mg IV yang merupakan antagonis 5-HT₃, ranitidin 25 mg IV, deksametason 4 mg IV⁽¹⁰⁾.

Pada umumnya pasien mengalami mual pada semua regimen kemoterapi sedangkan pasien yang mengalami mual disertai muntah ditemukan pada pasien yang menerima regimen kemoterapi FAC dan CMF saja. Regimen kemoterapi FAC yang terdiri dari 5-fluorourasil, doksorubisin dan siklofosfamid memiliki potensi emetik yang berbeda sebagai agen tunggal. Potensi emetik 5-fluorourasil sangat rendah yaitu kurang dari 10 % sebagai agen tunggal. Untuk

siklofosfamid, potensi emetik pada dosis 600 mg/m² adalah sedang (30-60%) dengan onset emesis 6-10 jam. Sedangkan pada doksorubisin, potensi emetik pada dosis doksorubisin 60 mg/m² cukup tinggi dengan onset mual/muntah doksorubisin 1-3 jam dan durasi 4-24 jam⁽⁷⁾. Berdasarkan hasil penelitian, pemberian agen-agen kemoterapi tersebut secara bersamaan memberikan onset dan durasi reaksi yang berbeda. Onset dan durasi mual dan/atau muntah regimen kemoterapi FAC berdasarkan hasil penelitian dapat dilihat pada Tabel 5 dan 6.

Regimen kemoterapi FAC pada 44% pasien membuat onset mual yang dirasakan menjadi 1-6 jam

Tabel 5. Profil reaksi mual pasien kemoterapi.

Reaksi	Onset	Jumlah pasien (%)	Durasi	Jumlah pasien (%)
Mual (n=32)	1-6 jam	44	1-4 hari	41
	6-12 jam	6	5-10 hari	44
	1-3 hari	41	2 minggu	3
	4-7 hari	9	3 minggu	6

Tabel 6. Profil reaksi mual dan muntah pasien kemoterapi.

Reaksi	Onset	Jumlah pasien (%)	Durasi	Jumlah pasien (%)
Mual dan muntah (n=29)	1-6 jam	24	1-5 hari	24
	6-12 jam	10	7-12 hari	41
	1-3 hari	52	>2minggu	7
	4-7 hari	3		

dengan durasi yang lebih panjang yaitu 5-10 hari jika dibandingkan dengan durasi mual siklofosfamid yang diberikan sebagai agen tunggal. Pada reaksi mual dan muntah, 52% pasien memiliki onset tertunda yaitu 1-3 hari dengan durasi 7-12 hari pada 41% pasien. Waktu onset terjadinya mual muntah lebih panjang yaitu lebih dari satu hari yang disebut sebagai reaksi mual muntah tertunda dan durasi reaksi pun lebih panjang dibandingkan agen tunggalnya. Perubahan onset reaksi menjadi lebih cepat dan durasi mual dan/atau muntah lebih panjang pun ditemukan pada regimen kemoterapi lainnya seperti yang terlihat pada Tabel 7.

Rontok. Rambut merupakan salah satu organ dengan pembelahan sel yang cepat sehingga dapat dipengaruhi oleh pemberian kemoterapi. Pasien mengalami kerontokan pada semua regimen kemoterapi kecuali trastuzumab yang memang tidak menyebabkan alopecia. Obat yang terkandung dalam regimen kemoterapi kanker payudara memiliki potensi alopecia yang berbeda. Pada pasien yang

Tabel 7. Profil reaksi mual dan/ atau muntah pada agen kemoterapi lainnya.

Agen kemoterapi	Onset	Jumlah pasien	Durasi	Jumlah pasien
CMF (n=6)				
Mual	2-3 jam	1	2 hari	1
Mual dan muntah	2 jam	1	1-3 hari	2
	6-12 jam	1	7-10 hari	1
FEC (n=1)				
Mual	1-6 jam	1	1-4 hari	1
Mual dan muntah	-	-	-	-
AT (n=1)				
Mual	-	-	1 minggu	1
Mual dan muntah	-	-	-	-
Trastuzumab (n=2)				
Mual	2 hari	1	1 minggu	1
Mual dan muntah	-	-	-	-

menerima regimen kemoterapi FAC sebesar 72% dan 2 dari 4 pasien dengan kemoterapi CMF, mengalami kerontokan setelah satu kali kemoterapi dengan onset kurang dari 3 minggu. Kedua regimen tersebut mengandung siklofosfamid yang memiliki potensi alopesia 40-60% dengan onset 3-6 minggu saat dikombinasi dengan fluorourasil yang juga berpotensi menimbulkan alopesia, onset pasien mengalami reaksi tersebut menjadi lebih cepat yaitu kurang dari 3 minggu. Satu pasien yang menerima regimen kemoterapi FEC juga mengalami kerontokan setelah kemoterapi pertama karena epirubisin yang memiliki potensi alopesia sebesar 69-95%. Sedangkan pada satu pasien dengan kemoterapi doksorubisin-paclitaxel, kerontokan mulai dialami setelah menerima dua kali kemoterapi walaupun kedua regimen tersebut memiliki potensi alopesia yang cukup tinggi⁽⁷⁾.

Perubahan Warna Kuku. Agen kemoterapi yang dapat menyebabkan perubahan warna kuku adalah doksorubisin dan siklofosfamid⁽¹¹⁾. Perubahan warna kuku dapat terjadi satu hingga beberapa minggu karena adanya aktivasi yang tidak spesifik dari melanosit pada epidermal lapisan basal matriks kuku sehingga terjadi deposit melanin pada kuku yang membuat adanya kehitaman pada kuku⁽¹²⁾.

FAC merupakan regimen kemoterapi yang mengandung kedua agen tersebut menyebabkan perubahan warna kuku setelah kemoterapi pertama yaitu pada 39% pasien. Sedangkan pada pasien dengan regimen kemoterapi yang mengandung salah satu dari agen tersebut mengalami perubahan warna kuku setelah kemoterapi kedua. Kombinasi kedua agen tersebut mempercepat timbulnya perubahan warna kuku pada pasien. Pasien yang sudah menjalani siklus kemoterapi lebih banyak tidak selalu menunjukkan kehitaman kuku yang lebih parah karena respon setiap pasien terhadap kemoterapi tidak sama (Gambar 3).

Stomatitis. Sebesar 63% pasien mengalami stomatitis berupa sariawan di mulut dan terasa panas



Gambar 3. Perubahan warna kuku setelah kemoterapi pada pasien (dari kiri ke kanan): satu kali, tiga kali, empat kali, dan lima kali.

hingga kerongkongan. Reaksi mulai dirasakan setelah kemoterapi pertama pada 39% pasien. Beberapa pasien merasakan adanya sariawan hanya satu periode saja selama siklus kemoterapinya namun ada pula yang merasakan reaksi tersebut setiap setelah menerima kemoterapi.

Fluorourasil, doksorubisin dan metoktreksat merupakan agen kemoterapi yang berpotensi tinggi menyebabkan stomatitis. Keparahan stomatitis yang dialami pasien tergolong ringan hingga sedang yaitu adanya ulser dengan eritema namun tidak disertai rasa nyeri atau adanya eritema disertai rasa nyeri tetapi masih dapat makan atau menelan. Pada pasien yang mengalami reaksi ini sebaiknya dianjurkan untuk lebih memperhatikan kesehatan mulutnya untuk mencegah terjadinya infeksi yang lebih lanjut. Upaya yang dapat dilakukan adalah dengan meningkatkan frekuensi menyikat gigi, setelah makan dan sebelum tidur serta menggunakan obat kumur yang mengandung

klorheksidin dua kali sehari jika dapat ditoleransi oleh pasien⁽¹³⁾.

Diare dan Konstipasi. Semua agen yang terkandung dalam regimen kemoterapi kanker payudara yang diberikan memiliki potensi menimbulkan diare. Patofisiologi terjadinya diare diduga akibat adanya efek antimotilitik terhadap sel-sel pada usus yang menyebabkan terjadi penurunan pembelahan enterosit yaitu sel-sel pada usus yang berperan dalam absorpsi sehingga terjadi pula penurunan luas permukaan absorpsi⁽¹⁴⁾.

Berdasarkan hasil penelitian, 15% pasien kemoterapi kanker payudara mengalami diare. Frekuensi diare yang dialami pasien berkisar antara 3-5 kali per hari selama tiga hari. Selain diare gangguan pencernaan lain yang dialami pasien adalah konstipasi. Sebanyak 16% pasien mengalami konstipasi. Dua pasien dengan kemoterapi FAC mengalami keduanya namun tidak bersamaan tetapi setelah pemberian kemoterapi pada siklus yang berbeda.

Pasien yang menggunakan agen kemoterapi yang berpotensi menyebabkan diare sebaiknya diberitahukan bagaimana cara menganganinya. Sejauh ini, hanya loperamid, okreotid dan tingtur opium yang direkomendasikan untuk penanganan diare yang diinduksi oleh kemoterapi. *Food and Drug Administration* (FDA) telah menyetujui bahwa okreotid memberikan keuntungan pada penanganan diare yang diinduksi kemoterapi terutama regimen yang mengandung 5-fluorourasil⁽¹⁴⁾.

Berdasarkan pustaka, agen antikanker pada regimen kemoterapi kanker payudara tidak berpotensi menyebabkan konstipasi namun ditemukan sejumlah pasien yang mengalami konstipasi pada pasien yang menggunakan regimen FAC. Konstipasi yang terjadi pada pasien diduga karena adanya

penurunan asupan makanan akibat rasa mual yang dirasakan pasien. Selain itu, konstipasi dapat pula disebabkan oleh penggunaan 5-HT3 antagonis yaitu obat yang digunakan pada premedikasi dan posmedikasi pasien⁽¹⁵⁾. Upaya pencegahan yang dapat dilakukan adalah dengan mengingatkan pasien untuk meningkatkan konsumsi makanan tinggi serat seperti sayuran dan buah-buahan. Jika konstipasi terasa mengganggu aktivitas, pasien dapat dianjurkan untuk menggunakan laksatif yang cocok.

Urin Berwarna Merah. Perubahan warna urin menjadi kemerahan (bukan pendarahan) dapat disebabkan oleh doksorubisin. Sebesar 34% dari pasien dengan regimen kemoterapi yang mengandung doksorubisin dan satu pasien yang menerima regimen CMF mengaku mengalami perubahan warna urin menjadi merah. Satu pasien mengaku mengalami kemerahan urin selama satu minggu dan 16 pasien mengalaminya dari 1-3 hari. Pada umumnya, agen yang menyusun regimen kemoterapi kanker payudara dieksresikan ke urin. Oleh karena itu, risiko terjadinya iritasi pada kandung kemih pun dapat terjadi terutama pada regimen yang mengandung siklofosfamid. Pasien pun dianjurkan untuk mengonsumsi banyak air selama kemoterapi dan juga memperhatikan perubahan yang terjadi pada urinasi untuk mengantisipasi terjadinya iritasi pada kandung kemih.

Hubungan Kausalitas ROM dan Agen Kemoterapi. Penilaian hubungan kausalitas tersebut menggunakan dua algoritme penilaian yaitu berdasarkan kriteria WHO dan skala Naranjo (Tabel 8 dan 9). Berdasarkan kriteria WHO, hubungan kausalitas antara reaksi obat dan regimen kemoterapi adalah 99,2 % bersifat dapat mungkin dan 0,8 % bersifat mungkin. Sedangkan penilaian kausalitas berdasarkan skala Naranjo adalah 97,3% bersifat

Tabel 8. Penilaian hubungan kausalitas ROM pada pasien dengan regimen kemoterapi yang digunakan berdasarkan kriteria WHO.

ROM	Jumlah ROM				Total
	Pasti	Dapat mungkin	Mungkin	Ragu-ragu	
Mual	-	36	-	-	36
Mual dan muntah	-	31	1	-	32
Alopesia	-	59	-	-	59
Urin merah	-	23	-	-	23
Perubahan warna kuku	-	42	-	-	42
Stomatitis	-	46	-	-	46
Diare	-	11	-	-	11
Konstipasi	-	11	1	-	12
Total	-	259 (99,2 %)	2 (0,8 %)	-	261 (100%)

Tabel 9. Penilaian hubungan kausalitas ROM pada pasien dengan regimen kemoterapi yang digunakan berdasarkan skala Naranjo.

ROM	Jumlah ROM				Total
	Pasti	Dapat mungkin	Mungkin	Ragu-ragu	
Mual	-	36	-	-	36
Mual dan muntah	-	32	-	-	32
Alopesia	-	59	-	-	59
Urin merah	-	23	-	-	23
Perubahan warna kuku	-	42	-	-	42
Stomatitis	-	45	1	-	46
Diare	-	11	-	-	11
Konstipasi	-	6	6	-	12
Total	-	254 (97,3%)	7 (2,7%)	-	261 (100%)

dapat mungkin dan 2,7 % bersifat mungkin. Kedua nilai yang didapat dari dua metode tersebut tidak jauh berbeda namun dengan kriteria WHO menunjukkan nilai yang sedikit lebih tinggi. Keduanya menunjukkan hubungan kausalitas antara ROM dan agen kemoterapi mayoritas adalah 'dapat mungkin'. Derajat kepastian 'dapat mungkin' merupakan nilai yang cukup tinggi untuk hubungan kausalitas antara obat dan reaksi yang terjadi. Nilai tersebut menunjukkan bahwa waktu terjadinya reaksi berurutan dengan pemberian kemoterapi. ROM yang terjadi sesuai dengan apa yang sudah diketahui pada obat yang dicurigai. Dipastikan dengan penghentian kemoterapi yaitu jeda waktu pemberian kemoterapi setiap tiga minggu. Sedangkan untuk derajat kepastian 'mungkin' sama seperti derajat 'dapat mungkin' yang sudah disebutkan namun terdapat kemungkinan lain yaitu penyakit yang diderita pasien atau karena adanya terapi lain.

Ketercegahan ROM akibat Kemoterapi.

Penilaian ketercegahan ROM akibat kemoterapi kanker payudara dilakukan berdasarkan kriteria Schumock and Thornton. Pada kriteria ini, adanya jawaban 'ya' pada setiap pertanyaan menandakan adanya kemungkinan pencegahan terhadap ROM tersebut⁽¹⁶⁾.

Pada Tabel 10 terlihat bahwa mual dan/atau muntah merupakan reaksi yang pasti dapat dicegah karena cara penanganan yang sudah diketahui dan diberikan kepada pasien. Untuk ROM yang 'mungkin dapat dicegah' penanganan yang sudah diketahui namun tidak diresepkan kepada pasien. Beberapa ROM termasuk ke dalam kategori 'tidak dapat dicegah' hal tersebut disebabkan karena belum adanya suatu penanganan yang tepat untuk mencegah terjadinya reaksi tersebut.

Analisis Pemeriksaan Darah Pasien. Selain melakukan wawancara mengenai efek samping

Tabel 10. Derajat ketercegahan ROM.

Pasti dapat dicegah	Mungkin dapat dicegah	Tidak dapat dicegah
1. Mual	1. Diare	1. Perubahan warna kuku
2. Mual dan muntah	2. Konstipasi	2. Kemerahan urin
		3. Rontok
		4. Stomatitis

yang dirasakan pasien, diamati pula profil sel darah pasien selama menjalani kemoterapi. Penurunan Hb ditemukan pada lima pasien. Namun penurunan Hb masih dapat ditangani dengan pemberian vitamin B kompleks karena jika kadar Hb pasien dibawah 10 g/dL kemoterapi harus ditunda hingga Hb pasien kembali naik. Penurunan leukosit hingga dibawah 3500 / μ L ditemukan pada 9 pasien. Hal tersebut kemungkinan salah satu manifestasi dari myelosupresan yang dapat disebabkan oleh agen kemoterapi sehingga pasien harus lebih waspada terhadap terjadinya penyakit infeksi. Selain itu, asupan nutrisi yang menurun pada pasien juga dapat mempengaruhi kondisi tubuh pasien. Namun, ditemukan pula kenaikan jumlah leukosit di atas normal pada lima pasien. Kenaikan leukosit biasanya dikaitkan dengan terjadinya inflamasi sehingga kemungkinan kenaikan ini akibat adanya luka atau inflamasi yang disebabkan sel kanker pada payudara pasien.

Semua agen kemoterapi yang menyusun regimen kemoterapi kanker payudara dapat menyebabkan trombositopenia. Namun, berdasarkan hasil pemeriksaan darah, tidak ditemukan pasien yang mengalami trombositopenia. Sebaliknya, terdapat 40% (29/73) pasien mengalami kenaikan kadar trombosit selama siklus kemoterapinya. Kenaikan ini ditemukan pada pasien yang menerima regimen kemoterapi

FAC, CMF, FEC. Sebanyak 14 pasien mengalami peningkatan jumlah trombosit hingga di atas 500.000/ μ L dengan jumlah tertinggi mencapai 885.000/ μ L yang mana jumlah tersebut sudah dikategorikan sebagai trombositosis sekunder. Trombositosis sekunder dapat terjadi karena adanya peningkatan kadar trombopoietin, interleukin-6, dan sitokin lainnya atau katekolamin yang dapat diproduksi saat terjadi inflamasi, infeksi, kanker, atau saat stress⁽¹⁷⁾.

Suatu penelitian menyebutkan bahwa hubungan antara peningkatan jumlah trombosit dengan beberapa kanker sudah pernah ditemukan yaitu pada kanker kolorektal, paru, payudara, lambung, ginjal dan urogenital. Pada beberapa kanker tersebut, peningkatan jumlah trombosit berkorelasi dengan tingkat penyembuhan sehingga adanya trombositosis merupakan tanda prognosis yang buruk. Pada suatu model selular dari kanker ovarium dan kanker payudara ditemukan bahwa terjadi peningkatan keganasan karena paparan trombosit terhadap sel kanker. Interaksi yang rumit antara sel kanker dengan trombosit berperan dalam pertumbuhan dan penyebaran sel kanker⁽¹⁸⁾.

Pada penelitian ini, peningkatan trombosit yang terjadi ditemukan setelah penggunaan kemoterapi. Jika mengacu pada penelitian Bambace di atas, dapat dikatakan bahwa pasien yang mengalami trombositosis kemungkinan tidak merespon dengan baik terhadap kemoterapi yang diberikan. Namun, untuk memastikan hal tersebut diperlukan penelitian lebih lanjut sehingga kenaikan trombosit yang ditemukan ini masih belum dapat dijelaskan penyebabnya.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil evaluasi ROM pada penelitian ini, terdapat perbedaan onset dan durasi ROM regimen kemoterapi yang berupa kombinasi dengan agen tunggalnya. Pada 6% kasus ditemukan pemberian kemoterapi dengan dosis berlebih namun tidak ditemukan toksisitas akut yang berbeda. Secara klinis, regimen kemoterapi FAC memberikan jumlah efek samping lebih banyak dibandingkan regimen kemoterapi lain. ROM yang paling banyak dialami pasien adalah alopecia yaitu sebesar 81%. Hubungan kausalitas untuk toksisitas akut berupa mual dan/atau muntah, rontok, perubahan warna kuku, kemerahan urin, stomatitis, diare, dan konstipasi dengan regimen kemoterapi, berdasarkan skala probabilitas Naranjo 97,3% adalah 'dapat mungkin' dan berdasarkan kriteria WHO pun menunjukkan hubungan kausalitas 'dapat mungkin' sebesar 99,2%. Berdasarkan kriteria Shumock-Thornton untuk penilaian ketercegahan, mual dan/atau muntah merupakan ROM yang 'dapat

dicegah', diare dan konstipasi 'mungkin dapat dicegah', sedangkan untuk perubahan warna kuku, kemerahan urin, rontok, dan stomatitis 'tidak dapat dicegah'.

DAFTAR PUSTAKA

1. Siregar CJP. Farmasi klinik teori dan penerapan. EGC: Jakarta; 2005. 238-74.
2. Mallik S, Palaian S, Ojha P dan Mishra P. Pattern of adverse drug reactions due to cancer chemotherapy in a tertiary care teaching hospital in Nepal. Pak J Pharm Sci. 2007. 20(3):214-18.
3. Poddar S, Sultana R, Sultana R, Mohammad M, Azad MAK, Hasnat A. Pattern of adverse drug reactions due to cancer chemotherapy in tertiary care teaching Hospital in Bangladesh. Dhaka Univ J Pharm Sci. 2009.8(1):11-16.
4. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matkze GR, Wells BG, dan Posey LM. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 7th Ed. New York: The McGraw Hill Companies; 2008. 2121.
5. McCance KL, Huether SE. The biologic basis for disease in adults and children. Mosby: Missouri; 2002. 762-72.
6. Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, Gonzalez R, Massuti B, Lizon J, *et al.* Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. Annals of Oncology. 2003.14:833-42.
7. Solimando DA. Drug information handbook for oncology. Lexi-Comp: Ohio; 2004.
8. Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, Esteva FJ. Adjuvant therapy with trastuzumab for HER-2/neu-positive breast cancer. The Oncologist. 2006. 11:857-67.
9. Jenkins P, Wallis R. Dose-rounding of adjuvant chemotherapy for breast cancer: an audit of toxicity. J Oncol Pharm Pract. 2010. 16:251-55.
10. Hesketh PJ. Review article chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med. 2008. 358:2482-94.
11. Payne AS, James WD, Weiss RB. Dermatologic toxicity of chemotherapeutic agents. Semin Oncol. 2006. 33: 86-97.
12. Poppe LM, Bröcker EB, Trautmann A. The one-nail brown band: macro- and micro-morphology. Acta Derm Venereol. 2013. 93:1-2.
13. Skelley K. Prevention and treatment of stomatitis & mucositis in patient receiving chemotherapy. Royal United Hospital Bath NHS Trust. 2005. 1-12.
14. Stein A, Voigt W dan Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. Ther Adv Med Oncol. 2010. 2(1):51-63.
15. Avila JG. Pharmacologic treatment of constipation in cancer patients. The Department of Pharmacy, H. Lee

- Moffitt Cancer Center & Research Institute. 2004. 11(3).Suppl 1:10-18.
16. Raut AL, Patel P, Patel C, Pawar A. Preventability, predictability and seriousness of adverse drug reactions amongst medicine inpatients in a teaching hospital: a prospective observational study. *International Journal Of Pharmaceutical and Chemical Sciences*. 2012. 1(3):944-50.
 17. Schafer AI. Current concepts thrombocytosis. *N Engl J Med*. 2004.350(12):1211-19.
 18. Bambace NM, Holmes CE. The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost*. 2011. 9:237-49.